Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Haffner

Ueber die Prüfung von „Anregungsmitteln“ im Tierversuch

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Karl Pfund
aus Nürnberg

1939

Buchdruckerei Karl Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Dekan: Prof. Dr. Stickl

Berichterstatter: Prof. Dr. Haffner

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Während es keine Schwierigkeiten macht, die erregende Wirkung vegetativer Funktionen, etwa der Atmung oder der Temperaturregulation, durch fortlaufende Prüfung ihrer jederzeit auf physikalischem oder chemischem Wege bestimmbaren Funktionslage zu untersuchen und zu messen, ist dies weniger einfach bei Erregungsmitteln, welche an den bewußten und willkürlichen Zentralfunktionen angreifen. Soweit dabei Erregungswirkungen untersucht werden sollen, die etwa tiefer gehende Lähmungen des Bewußtseins oder der Motorik zu beheben vermögen, wie etwa die der „Weck-" und „Wiederbelebungsmittel", so ist auch hier der Weg gegeben: Es werden zunächst durch Narkotika diejenigen Grade zentraler Lähmung erzeugt, die durch die zu untersuchenden Excitantien aufgehoben werden sollen und nun an diesen Zuständen unmittelbar der antinarkotische Effekt, also etwa die Wiederaufrichtung eines Tieres aus der Seitenlage oder die Wiederkehr anderer Körperstellreflexfunktionen festgestellt. Sobald man jedoch Einwirkungen auf noch höher gelegene Funktionen untersuchen will, fehlt es noch — am Tier wenigstens — an einer geeigneten Testreaktion. Über Versuche, auch hier — wenigstens für die erste Orientierung — weiterzukommen, hat Pfähler in seiner Dissertation berichtet. Pfähler hat sich in erster Linie mit der Feststellung beruhigender, sedativer Wirkungen beschäftigt, hat aber in einigen Vorversuchen bereits zeigen können, daß gerade der Eintritt des physiologischen Schlafes auch dazu brauchbar ist, die gegenteilige Wirkung zu messen. Die folgenden Versuche befassen sich nun mit der systematischen Untersuchung einiger Erregungsmittel nach dieser Richtung des allerersten Stimulationseffektes; es wurden dazu diejenigen Dosen bestimmt, die imstande sind, die Wirkung eben sedativer, d. h. in der Regel physiologischen Schlaf machender Dosen von Beruhigungsmitteln aufzuheben. Als Anregungsmittel wurden benützt: Coffein, Ephedrin, Veritol, Vertreter der Cocainreihe und vor allem das in Amerika neu gefundene, hoch wirksame Benzedrin (1-Phenyl 2-Amino-Propan, Phenylisopropylamin, Phenyl-β-Propylamin). Es schien uns zweckmäßig, die Wirkung dieser Mittel möglichst gegenüber verschiedenen Beruhigungsmitteln auszuwerten; wir arbeiteten deshalb gewöhnlich mit vier Beruhigungsmitteln nebeneinander: Chloralhydrat, Alkohol, Luminal und Morphin.

Arbeitsweise im einzelnen.

Die Versuche wurden an weißen Mäusen durchgeführt, die in langen Reihen nebeneinander auf Tellern unter Drahtglocken saßen und so in ihrem Verhalten leicht beobachtet und mit ein-

ander verglichen werden konnten. Es wurden zunächst für die beruhigenden Mittel Versuchsreihen mit abgestuften Dosen angesetzt, um die für unsere Zwecke brauchbarsten Beruhigung und physiologischen Schlaf machenden Dosen festzustellen. Entsprechende, rein sedative Reihen wurden auch bei allen Versuchen mit Erregungsmitteln mitgeschleppt, um die Wirkung der Gegenmittel in jedem Zeitpunkt des Versuches vergleichen zu können. Die Zufuhr der Substanzen beider Gruppen geschah durchwegs subkutan.

Es ergab sich von selbst, daß neben den Beobachtungen im Gebiete der schwachen Wirkungen auch solche stärkeren Grades in Erscheinung traten. Sie wurden der Vollständigkeit halber mit registriert.

Die Versuche sind tabellarisch wiedergegeben. Dabei ist jeweils für jede Dosis die stärkste während des ganzen Versuches eingetretene Wirkung angeführt. Für jedes Erregungsmittel sind außerdem die gegenüber den verschiedenen Beruhigungsmitteln wirksam gefundenen Dosen auf einer besonderen Tabelle übersichtlich zusammengestellt.

Erklärung der in den Tabellen gebrauchten Abkürzungen.

Exc. = Excitation	Aufr. = Aufregung
Kr. = Krämpfe	Ber. = Beruhigung
Schl. = Schlaf	Blge. = Bauchlage
Slge. = Seitenlage	l. = leicht
lg. = lang	k. = kurz
st. = stark	

Bei den in Klammern gesetzten Angaben ist die beobachtete maximale Wirkung nicht abgeschwächt, aber verzögert und verkürzt.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

In den Tabellen 1—4, 6—9, 11—14, 16—19, 21—25, sind zunächst die Einzelversuche wiedergegeben. In den Tabellen 5, 10, 15, 20, sind auf Grund der ausführlichen Versuchstabellen die Dosen der Stimulantien übersichtlich zusammengestellt, die eine mehr oder weniger vollständige Aufhebung der Beruhigungs- und Narkosewirkung der zur Auswertung verwendeten Beruhigungsmittel enthalten. In der Tabelle 26 sind endlich die eben stimulierend wirksamen, d. h. in unseren Versuchen die schwächste Beruhigungswirkung eben aufhebenden Dosen der Stimulantien zum Vergleich wiedergegeben.

Im einzelnen wäre zunächst zu sagen, daß Phenylisopropylamin bei der subkutanen Injektion bei der Maus für sich allein

in einer relativ großen Breite (0,005—0,05 g/kg) unbedenkliche Erregungswirkungen macht. Auch nach Eintritt der Krämpfe sind die Erscheinungen relativ ungefährlich, erst die doppelte Dosis der eben Krämpfe machenden Dosis führt zum Tode. Die kleinste Dosis, die bei den verschiedenen Beruhigungsmitteln deutliche Gegenwirkung entfaltet, ist für sich allein gegeben, gerade durch leichte Aufregungserscheinungen als wirksam erkennbar. Bei allen Gegenwirkungen erweist sich der Grad der Gegenwirkung in übersichtlicher Weise, sowohl von der Phenylisopropylamin-Dosis als auch der narkotischen Dosis abhängig. Beruhigungswirkungen, die bis zum physiologischen Schlaf gehen, können durch Phenylisopropylamin bei genügender Dosierung vollkommen zum Verschwinden, ja sogar der Beruhigungszustand in das Gegenteil verwandelt werden. Lähmungswirkungen, die bis zur Ataxie und gar Seitenlage führen, lassen sich bei kleineren Narkotika-Dosen noch soweit antagonisieren, daß Seitenlage aufgehoben, bezw. verhindert wird, daß auch zum Teil Aufregungserscheinungen auftreten. Häufig kommt es aber dabei nur zur Rückbildung der Narkose bis zu einem leichten Schlafzustand. Ataktische Störungen werden nie völlig beseitigt. Es gilt dies sowohl für Chloralhydrat als auch für Alkohol. Bei höheren Dosen der Narkotika läßt sich auch die Seitenlage nicht mehr beheben, im Gegenteil treten, wenn nun auch die Phenylisopropylamin-Dosis entsprechend gesteigert wird, schwerere Vergiftungserscheinungen in Form von Krämpfen, bei Alkohol zum Teil auch in Form tödlicher Vergiftung auf, bei Dosen die für sich allein noch lange keine Krämpfe machen.

Gegenüber Luminal verhält sich Phenylisopropylamin insofern gleich, als auch hier eine nur in Herbeiführung physiologischen Schlafes bestehende Wirkung durch Phenylisopropylamin vollkommen aufgehoben wird. Narkotische Wirkungen stärkeren Grades dagegen werden bei Luminal bei keiner Dosis mehr völlig beseitigt. Merkwürdigerweise wird durch Luminal auch die Eigenkrampfwirkung des Phenylisopropylamins nicht merklich gehemmt.

Gegenüber Morphin-Dosen, die eine deutliche Beruhigungswirkung und schließlich offensichtliche Schlafwirkung hervorrufen, wirkt Phenylisopropylamin ebenfalls antagonistisch. Doch kommt es hier besonders häufig zu ataktischen Erscheinungen und auch hier wird deutlich die Krampfwirkung des Phenylisopropylamins durch Morphin gesteigert, wenigstens wenn beide Stoffe in höheren Dosen verwendet werden. Ob die erwähnte Ataxie als eine verstärkte Erregungswirkung oder als ein Zeichen einer Dämpfung der Erregungserscheinungen durch Morphin anzusehen ist, läßt sich nicht entscheiden.

Coffein wirkt für sich allein wie als Gegenmittel gegen Narkotika erst in etwa doppelt so hohen Dosen wie Phenylisopropyl-

amin. Für sich allein gegeben ist die Dosenbreite, in der unbedenkliche Erregungswirkungen ausgelöst werden, noch größer als die von Phenylisopropylamin. Auch mit Coffein gelingt es ohne weiteres durch Beruhigungsmittel erzeugte physiologische Schlafzustände zu verhindern, aber doch nicht so weitgehend wie bei Phenylisopropylamin. Vergleiche z. B. die Gegenwirkung der beiden Mittel gegen 0,2 g/kg Chloralhydrat, deren Schlaf machende Wirkung von keiner Dosis Coffein mehr behoben werden kann, während Phenylisopropylamin noch voll wirksam ist. Hinsichtlich der Gegenwirkung gegen stärkere Grade der Narkotika fanden wir die bekannte Tatsache bestätigt, daß kleinere Dosen von Coffein noch eine deutliche antinarkotische Wirkung besitzen, wogegen bei höheren Dosen eher gefährlichere Zustände eintreten. Das Gesagte gilt zunächst für Choralhydrat. Gegenüber Alkohol erweist sich Coffein etwas günstiger, doch auch nur in einem beschränkten Dosenbereich. Umgekehrt zeigt sich Coffein gegenüber Luminal recht wenig wirksam. Auch die Gegenwirkung von Coffein gegen Morphin zeigt nur eine mäßige Veränderung des Morphinwirkungsbildes.

Auf Grund der chemischen Verwandtschaft wurde neben Phenylisopropylamin auch Ephedrin und Veritol untersucht. Dabei erwies sich an der Maus Ephedrin und Veritol in den Anfangsdosen ziemlich gleich wirksam, etwa halb so stark wie Phenylisopropylamin, bei höherer Dosierung kommt es bei 0,1 g/kg Ephedrin, also bei derselben Dosis wie bei Phenylisopropylamin zu Krämpfen, während Veritol bereits bei 0,03 g/kg Krämpfe machend wirkt. In der antisedativen Wirkung verhalten sie sich grundsätzlich wie Phenylisopropylamin, doch ist die therapeutische Breite wesentlich geringer. Gegenüber stärkeren narkotischen Wirkungen ist die Wirkung von Veritol — wie besonders deutlich an Luminal zu sehen ist — am ungünstigsten.

Gewisse Ähnlichkeiten der in der Literatur berichteten Phenylisopropylaminwirkung mit den zentralen (akuten) Stimulationswirkungen des Cocains veranlaßte uns noch einige Vertreter der Cocaingruppe und auch Atropin zu untersuchen. Als Beruhigungsmittel wurde ausschließlich Chloralhydrat verwendet. Hinsichtlich ihrer Eigenwirkung verhielten sich Cocain und Neopsikain im wesentlichen gleich, während, im Gegensatz zu der rein erregenden Wirkung der beiden, Tropacocain im ganzen etwa halb so wirksam war und eine Mischwirkung von Beruhigung und Erregung zeigte. Ähnlich übrigens und aus der chemischen Verwandtschaft heraus verständlich wirkte Atropin. Das einigermaßen dem Cocain chemisch nahestehende synthetische β-Eucain erzeugt ebenfalls eine Mischwirkung von Lähmung und Erregung. In ihrer Gegenwirkung gegen die eben physiologischen Schlaf machende Chloralhydrat-Dosis verhielten sie sich nicht so eindeutig wie Phenylisopropylamin, doch scheint nach unseren

wenigen Versuchen in allen eine gewisse positive antinarkotische Gegenwirkung nachweisbar, am deutlichsten bei Cocain selbst.

In einer besonderen Versuchsreihe wurde die Dauerhaftigkeit der antisedativen Wirkung von Coffein und Phenylisopropylamin gegenüber Chloralhydrat untersucht. Es wurde dazu nach Verabreichung der Stimulantien teils 1—2—4 Stunden bis zur Injektion des Chloralhydrates gewartet. Es konnte auf diese Weise festgestellt werden, daß Coffein nach einer Stunde noch voll wirksam war, nach zwei Stunden dagegen nicht mehr Schlaf verhindernd wirkte. Bei Phenylisopropylamin war die Wirkung nach zwei Stunden noch voll erhalten und erst nach vier Stunden verschwunden.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde das Zusammenwirken von Coffein und Phenylisopropylamin untersucht, um festzustellen, ob etwa eine Potenzierung zwischen beiden eintritt. Es wurden dazu zwei Versuchsreihen angesetzt. In der ersten wurden steigende Dosen von Coffein jeweils mit den beiden niedersten Dosen von Phenylisopropylamin, in der zweiten steigende Phenylisopropylamin-Dosen mit den beiden niedersten Coffeindosen zusammengegeben. Nur bei der jeweiligen Kombination der niedersten Dosen der beiden Synergisten war eine merkliche, aber nur leichte Steigerung der Erregungserscheinungen zu beobachten. Die beiden Mittel wirken also wohl nur addierend, nicht aber potenzierend.

Zusammenfassung.

An der Gegenwirkung gegen Dosen narkotischer Mittel, die nur eben sedativ und physiologischen Schlaf erzeugend wirken, wurden einige zentrale Stimulantien ausgewertet. Coffein und drei untersuchte Phenylisopropylamine (Phenylisopropylamin, Ephedrin und Veritol) besitzen eine im Endeffekt gleichartige stimulierende Wirkung. Bei dem hydroxylfreien Phenylisopropylamin (Benzedrin) selbst ist sie am stärksten ausgebildet.

Tabelle 1.

Chloralhydrat g/kg	Phenylisopropylamin g/kg 0	0,005	0,01	0,015	0,02	0,03	0,05
0	0	L. Aufr.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	L. Aufr. Steigerung der Aufr.	Aufr.	
0,1	Exc. k. Schl-	L. Ber.	L. Aufr.	L. Aufr.	Exc. Aufr.	Exc. Aufr.	
0,15	Exc. lg. Schl.	Ber.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	L. Aufr. Steigerung der Aufr.	L. Aufr. Steigerung der Aufr.	
0,2	Exc. Schl. k. Slge.	Schl.	Aufr.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	L. Aufr. Steigerung der Aufr.	st. Aufr.	
0,3	Exc. Schl. Slge.	Ber. Schl. Slge.	Aufr. Ataxie	L. Aufr. Ataxie Steigerung d. Aufr.	Ataxie st. Aufr. Kr.	Ataxie st. Aufr. Kr.	
0,4	Exc. Schl. lg. Slge.		Exc. Ataxie Slge.	Ataxie Exc. Schl. Slge.	st. Ataxie Exc. Schl. k. Slge. Ber.	st. Ataxie Exc. Ber.	st. Ataxie Exc. Ber.
0.5	Ataxie Slge. Tod		Exc. Schl. Slge.	st. Ataxie Exc. Slge. Tod	st. Ataxie Exc. Slge.	st. Ataxie Exc. Slge. Tod	st. Ataxie Exc. Slge. Kr.
1,0			Slge. Ataxie Tod				
1,5			Slge. Ataxie Tod				

0,1	0,15
st. Aufr. L. Kr. Exc. st. Ataxie Kr. Slge. Exc. st. Ataxie Kr. Slge. Tod	st. Aufr. Kr. Exc. st. Ataxie Kr. Slge.

Tabelle 2.

Alkohol g/kg	Phenylisopropylamin g/kg 0	0,005	0,01	0,015	0,02	0,03
0	0	L. Aufr.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	Aufr. st. Aufr.
1	Exc. Ataxie k. Schl.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	Aufr. st. Aufr.	Aufr. st. Aufr.	Aufr. st. Aufr.
2	Exc. Ataxie k. Schl.	Exc. Ber.	L. Aufr.	Aufr. st. Aufr.	Aufr. st. Aufr.	Aufr. st. Aufr.
3	Exc. Ataxie Schl.	Ber.	L. Aufr.	Aufr. st. Aufr.	Aufr. st. Aufr.	Aufr. st. Aufr.
4,5	Exc. Ataxie Schl.	Ber.	Aufr. Ataxie	Ataxie st. Aufr. Tod		
6	Exc. Ataxie Slge.		Ber. Slge. L. Kr.		Ber. Slge. mit Kr. Tod	Slge. mit st. Kr. Tod
9	Ber. lg. Slge.					

Tabelle 3.

Luminal g/kg	Phenylisopropylamin g/kg 0	0,01	0,015	0,02	0,03	0,05	0,1
0	0	L Aufr. Steigerung d. Aufr.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	Aufr.	st. Aufr.	st. Aufr. st. Kr.
0,04	Exc. Schl.	Exc. L. Aufr.	Exc. L. Aufr.	Exc. Aufr.	Exc. Aufr.		
0,06	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Ataxie L. Aufr.	Exc. Ataxie L. Aufr.	Exc. Ataxie st. Aufr.	Exc. Ataxie st. Aufr.		
0,08	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Ataxie Aufr.	Exc. Ataxie st. Aufr.	Exc Ataxie st. Aufr.		
0,1	Exc. st. Ataxie Schl. Slge.	Exc. st. Ataxie Schl. Slge.	Exc. st. Ataxie Slge.	Exc. Ataxie Slge.	Exc. Ataxie sehr lg. Slge.	Exc. st. Aufr.	Exc. st. Aufr. Slge. Kr.
0,2	Exc. st. Ataxie Slge. Tod						
0,3	Exc. st. Ataxie Slge. Tod						

Tabelle 4.

Morphin	Phenylisopropylamin g/kg 0	0,01	0,02	0,03
0	0	L. Aufr. Steigernng der Aufr.	L. Aufr. Steigerung der Aufr-	Aufr. st. Aufr.
0,02	Ber.	L. Aufr.	L. Aufr.	L. Aufr. Ataxie
0,04	Ber.	Ataxie L. Aufr.	Ataxie Aufr.	Ataxie st. Aufr. Kr.
0,06	Ber. Schl.	Ataxie Aufr.	Ataxie st. Aufr.	Ataxie st. Aufr. Kr.

Tabelle 5.

Antinarkotische Dosen von Phenylisopropylamin.

Phenylisopropylamin.

0,005 g/kg L. Aufr. 0,1 g/kg Kr. >0,15 g/kg Tod.

Chloralhydrat. Wirkung:	0,1 k. Schl	0,15 lg. Schl.	0,2 k. Slge.	0,3	0,4 lg. Slge.	0,5 Tod
Keine Wirkung			< 0,005	0,005	0,015	
teilw. Aufhebung der Narkose.		0,005	0,005	0,01	0,03	
Volle Aufhebung der Narkose.	0,005	0,01	0,01			
Übererregung	0,01	0,01	0,015	0,015		

Alkohol: Wirkung:	1 k. Schl.	2 k. Schl.	3 lg. Schl.	4.5 lg. Schl.	6 Slge.
Keine Wirkung					
teilw. Aufhebung der Narkose.		0,005	0,005	0,005	
Volle Aufhebung der Narkose.	0,005	0,01	0,01		
Übererregung.	0,015	0,015	0,015	0,015 Tod	0,01 Kr. 0.03 Tod

Luminal: Wirkung:	0,04 k. Schl.	0,08 lg. Schl.	0,08	0,1 Slge.	0,0 Tod
Keine Wirkung.			0,1	0,01—0,03	
Teilw. Aufhebung der Narkose.		0,01	0.015		
Volle Aufhebung der Narkose.	0,01			0,05	
Übererregung.	0,02	0,02	0,02	0,05	

Morphin: Wirkung:	0,02, Ber.	0,04 Ber.	0,06 Schl.
Keine Wirkung			
Teilw. Aufhebung der Narkose		0,01	0,01
Volle Aufhebung der Narkose.	0,01		
Übererregung.	0,01	0,01	0,01

Tabelle 6.

Chloralhydrat	Coffein g/kg						
	0	0,01	0,02	0,03	0,1	0,2	0,3
0	0	L. Aufr.	L. Aufr. Steig d. Aufr.	L. Aufr. Steig. d. Aufr.	Aufr. st. Aufr.	st. Aufr.	st. Aufr.
0,1	Exc. k. Schl.	L. Ber.	1. Aufr.	L. Aufr.			
0,2	Exc. Schl. k. Slge.	L. Ber. Schl.	L. Ber. Schl.	Ber. Schl.	Ber. k. Schl.	Ber. Schl.	Ber. Schl.
0,3	Exc. Schl. Slge.				Exc. Ber. Schl.	Ber. Schl.	Ber. Schl. Slge. Kr.
0.4	lg. Slge.	Exc. Schi. Slge.	Exc. Schl. Slge.	Exc. Schl. Slge. st. Ataxie	Exc. st. At. Slge.	Exc. st. At. Slge.	Exc. st. Ataxie Slge. Kr.
0,5	Ataxie Slge. Tod	Exc. lg. Slge.	Exc. lg. Slge.	Exc. Slge. Tod	Exc. Slge. Tod	Exc. Slge. Tod	Ecx. Slge. mit Kr. Tod

Tabelle 7.

Alkohol g/kg	Coffein g/kg 0	0,01	0,02	0,03
0	0	L. Aufr.	L. Aufr. Steiger. d. Aufr.	Aufr. st. Aufr.
1	Exc. Ataxie k. Schl.	L. Aufr.	L. Aufr.	L. Aufr. Steiger. d. Anfr.
2	Exc. Ataxie k. Schl.	L. Aufr. Steiger. d. Aufr.	L. Aufr. Steiger. d. Aufr.	L. Aufr. Steiger. d. Aufr.
3	Exc. Ataxie Schl.	L. Aufr.	L. Aufr.	L. Aufr.
4,5	Exc. Ataxie Schl.	Exc. L. Ber.	Exc. L. Aufr.	Exc. Aufr.
6	Exc. Ataxie Slge.	Exc. Ataxie Slge. mit L. Kr.	Exc. st. Atax. L. Aufr.	Exc. st. Ataxie Aufr.
9	Ber. lg. Slge.	Ataxie Ber. Slge.	Ataxie Slge. mit L. Kr.	Ataxie Slge. mit L. Kr.

Tabelle 8.

Luminal g/kg	Coffein g/kg 0	0,01	0,02	0,03	0,1	0,2	0,3
0	0	L. Aufr.	L. Aufr.	L. Aufr. Steig. d. Aufr.	Aufr. st. Aufr.	Aufr. st, Aufr.	Aufr. st. Aufr.
0,04	Exc. k. Schl.	Exc. Ber. k. Schl.	Exc. Ber. Schl.	Exc. Ber. Schl.	Exc. Schl.	Exc. Schl.	Exc. At. Ber.
0,06	Exc. Ataxie lg. Schl.	Exc. lg. Schl.	Exc. lg. Schl.	Exc. Schl.	Exc. Schl.	Exc. At. Schl.	Exc. At. Schl.
0,08	Exc. Ataxie Schl. Slge.	Exc. Ataxie Schl. Slge.	Exc. Ataxie Schl. Slge.	Exc. At. Schl. Slge.	Exc. At. Schl.	Exc. At. Schl.	Exc. At. Schl.
0,1	Exc. st. Ataxie Schl. Slge.	Exc. st. Ataxie Schl. Slge.	Exc. st. Ataxie Schl. Slge.	Exc. At. Schl. Slge.	Exc. At. Schl. Slge.	Exc. At. Schl. Slge.	Exc. At. Schl.
0,2	Exc. st. Ataxie Slge. Tod						
0,3	Exc. st. Ataxie Slge. Tod						

Tabelle 9.

Morphin Coffein g/kg

g/kg	0	0,01	0,02	0,03
0	0	L. Aufr.	L. Aufr. Steigerung der Aufr.	L. Aufr. Steigerung der Aufr.
0,02	Ber.	Ber.	L. Aufr.	L. Aufr.
0,04	Ber.	Ber.	L. Ber.	L. Ber.
0,06	Ber. Schl.	Ber.	L. Ber. Ataxie	L. Ber. Taxie

Tabelle 10.

Antinarkotische Dosen von Coffein.

Coffein: 0,01 g/kg — L. Aufr. 0,1 g/kg — st. Aufr

Chloralhydrat.: Wirkung:	0,1 K. Schl.	0,2 K. Schl.	0,3	0,4 Schl. lang dauernd	0,5 Tod
Keine Wirkung:					
Teilw. Aufhebung der Narkose	0,1	0,01 0,2	0,3		
Volle Aufhebung der Narkose	0,02				
Übererregung			0,3	0,3	

Alkohol: Wirkung:	1 K. Schl.	2	3 Lg. Schl.	4,5	6 K. Slge.	9
Keine Wirkung						
Teilw. Aufhebung der Narkose				0,01	0,02	
Volle Aufhebung der Narkose	0,01	0,01	0,01			
Übererregung		0,01		0,01	0,01	0,01

Luminal: Wirkung	0,04 K. Schl.	0,06 lg. Schl.	0,08	0.1 Slge.	0,2 Tod
Keine Wirkung			0,01–0,03		
Teilw. Aufhebung der Narkose	0,01	0,03	0,03	0,03 *)	
Volle Aufhebung der Narkose	0,3				
Übererregung					

Morphin: Wirkung	0,02 langsam	0,04 Ber.	0,06 Schl.
Keine Wirkung			
Teilw. Aufhebung der Narkose		0,02	0,01
Volle Aufhebung der Narkose	0,02		0.02
Übererregung			

*) Ab 0,02 Coffein tritt Slge. später ein, als bei Luminal-Na allein.

Tabelle 11.

Chloralhydrat g/kg	Veritol g/kg				
	0	0,01	0,02	0,03	0,04
0	0	L. Aufr.	st. Aufr.	st. Aufr. L. Kr.	st. Aufr. Ataxie Kr.
0,1	Exc. k. Schl.	Ber. Schl.	Ber. L. Aufr.	Ataxie Aufr. st. Aufr	Kr. Slge. Tod
0,2	Exc. Schl. k. Slge.	Ber. Schl. Schl.	Ber. Ataxie L. Aufr.	Ataxie Aufr. L. Kr.	Ataxie Slge. Kr.
0,3	Exc. Schl. Slge.	Ber. Slge.	Ber. Schl.	Ber. Slge. Tod	Ber. Slge. mit Kr. Tod

Tabelle 12.

Alkohol	Veritol g/kg				
	0	0,01	0,02	0,03	0,04
0	0	L. Aufr.	st. Aufr.	st. Aufr. L. Kr.	st. Aufr. Ataxie Kr.
1	Exc. Ataxie k. Schl.	Exc. Ber.	Exc. Ataxie Ber. L. Aufr.	Exc. Ataxie L. Kr. st. Aufr.	Exc. Slge. mit L. Kr. Tod
2	Exc. Ataxie k. Schl.	Exc. Ber.	Exc. Ataxie Ber. L. Aufr.	Exc. L. Kr. Aufr.	Exc. str.. Anfr. Kr. Slge. Tod
3	Exc. Ataxie lg. Schl.	Exc. Ber.	Exc. Ataxie Ber. L. Aufr.	Exc. Ataxie st. Aufr. L. Kr.	Exc. Ataxie st. Aufr. Kr. Slge. Tod
4,5	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Ber.	Exc. Ataxie Ber. L. Aufr.	Exc. Ataxie Ber. L. Aufr.	Ber. st. Kr. Slge. Tod
6	Exc. Ataxie Slge.	Exc. Ataxie Ber.	Exc. st. Ataxie Ber. Slge.	Exc. st. Ataxie Ber. Slge.	st. Ataxie Slge. Kr. Tod
9	Ber. Slge. (lg dauernd)	Exc. st. Ataxie Ber.	Exc. st. Ataxie Ber. L. Aufr.	Exc. Kr. Slge. Tod	Kr. Slge. Tod

Tabelle 13.

Luminal g/kg	Veritol g/kg				
	0	0,01	0,02	0,03	0,04
0	0	L. Aufr.	st. Aufr.	st. Aufr. L. Kr.	st. Aufr. Ataxie Kr.
0,04	Exc. Schl.	Exc. Ber. *Schl.	Exc. Ber. *Schl.	Exc. Ber. *Schl.	Exc. Ataxie Aufr. Schl.
0,06	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Ataxie Aufr. Ber. Schl.	Exc. Ataxie Aufr. Ber. Schl.	Exc. Ataxie Aufr. Schl.	
0,08	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Ataxie Schl. Slge.	Exc. Ataxie Schl. Slge.	Exc. Ataxie Schl. Slge.	Exc. Ataxie Schl. Slge.
0,01	Exc. st. Ataxie Schl. Slge.	Exc. Ataxie Schl. Slge.	Exc. Ataxie Schl. Slge.	Exc. st. Ataxie L. Kr. Slge.	Exc. st. Ataxie Kr. Slge. Tod

* Schl. tritt später ein als bei Luminal allein.

Tabelle 14.

Morphin g/kg	Veritol g/kg				
	0	0,01	0,02	0,03	0,04
0	0	L. Aufr.	st. Aufr.	st. Aufr. L. Kr.	st. Aufr. Ataxie Kr.
0,02	Ber.	Ber.	L. Aufr. Ataxie	L. Aufr. L. Kr.	st. Aufr. Ataxie st. Kr.
0,04	Ber.	Ber. Ataxie L. Aufr.	Ber. Ataxie L. Aufr.	L. Aufr. Ataxie Kr.	Ataxie Kr. Slge. Tod
0,06	Ber. Schl.	Ber Ataxie L. Aufr.	Ber. Ataxie L. Aufr.	Ber. L. Kr.	st Ataxie st. K.

Tabelle 15.

Antinarkotische Dosen von Veritol.

Veritol: 0,01 g/kg — L. Aufr. 0,02 g/kg st. Aufr. 0,03 g/kg — Kr.

Chloralhydrat:	0,1	0,2	0,3
Wirkung	Schl.	k. Slge.	
Keine Wirkung			
Halbe Aufhebung der Narkose		0,1	0,02
Volle Aufhebung der Narkose	0,02		
Übererregung	0,03	0,03	
	Tod 0,04 †		0,03 †

Alkohol:	1	2	3	4,5	6	9
Wirkung:	k. Schl.		lg. Schl.		Slge.	
Keine Wirkung						
Halbe Aufhebung der Narkose	0,01	0,01	0,01	0,01"	0.01	0,01
Volle Aufhebung der Narkose	0,02	0,02	0,02	0,02		0,02
Übererregung	0,03 0,04 †	0,03– 0,04 †	0,03– 0,04 †	0,04 †	0,04 †	0,03 †

Tabelle 15a.

Antinarkotische Dosen von Veritol.

Luminal:	0.04	0,06	0,08	0,1	0,2	0,3
Wirkung:	k. Schl	lg. Schl.		Slge.	Tod	Tod
Keine Wirkung						
Teilw. Aufhebung der Narkose	0,01	0,01				
Volle Aufhebung der Narkose						
Verstärkte Lähmung:			0,01	0,05 †		

Morphin:	0,02	0,04	0,06
Wirkung:	langsam	Ber.	Schl,
Keine Wirkung			
Teilw. Aufhebung der Narkose	0,02	0,02	
Volle Aufhebung der Narkose			0,01
Übererregung	0,03	0,04 0,04 †	0,03

Tabelle 16.

Chloralhydrat g/kg	Ephedrin g/kg					
g/kg	0	0,01	0,02	0,03	0,05	0.1
0	0	L. Aufr.	L. Aufr.	L. Aufr. Steig. d. Aufr.	Aufr. L. Kr.	L. Kr. Ataxie st. Kr.
0,1	Exc. k. Schl.	Ber. L. Aufr.	Ber. L. Aufr.	Ber. Aufr.	Ber. Ataxie Kr. Tod	Aufr. Ataxie st. Kr. Tod
0,2	Exc. Schl. k. Slge.	Ber. Ataxie L. Aufr.	Ber. st. Ataxie L. Aufr.	Ber. L. Aufr. Ataxie	Ber. Ataxie L. Kr.	Ber. Ataxie Kr. Tod
0,3	Exc. Schl. Slge.	Exc. Ber. Schl. Ataxie	Exc. L. Aufr. Ataxie	Ber. Slge. Ataxie Kr.	Ber. st. Ataxie Kr. Slge.	Ber. st. Ataxie Kr. Slge. Tod

Tabelle 17.

Alkohol g/kg	Ephedrin g/kg 0	0,01	0,02	0,03	0,05	0,1
0	0	L. Aufr.	L. Aufr.	L. Aufr. Steigerung der Aufregung	Aufr. L. Kr.	L. Kr. Ataxie st. Kr.
1	Exc. Ataxie k. Schl.	Exc. Ber. L. Aufr.	Exc. Ber. L. Aufr.	Exc. Ataxie Aufr. L. Kr.	st. Ataxie L. Kr. Slge. Tod	st. Ataxie Kr. Slge. Tod
2	Exc. Ataxie k. Schl.	Exc. Ber. L. Aufr.	Exc. Ber. L. Aufr.	Exc. Ber. L. Aufr.	Exc. Ataxie Aufr.	Kr. Slge. Tod
3	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Ber. L. Aufr.	Exc. Ber. L. Aufr. Ataxie	Exc. Ataxie Ber. Aufr. L. Kr.	Exc. Ataxie Kr.	Kr. Slge. Tod
4,5	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Ber.	Exc. Ber.	Exc. Ataxie Ber. Aufr. L. Kr.	Exc. Ataxie Aufr. L. Kr.	Ber. Slge. Kr. Tod
6	Exc. Ataxie Slge.	Exc. Ber. Slge. Ataxie	Exc. Ber. Slge. Ataxie	Ber. Slge.	Ber. Slge. Kr.	Ber. Slge. Kr. Tod
9	Ber. Slge. (lang andauernd)	Ber. Ataxie Slge.	Ber. Ataxie Slge.	Ber. Slge. Kr.	Ber. Slge. Kr.	Ber. Slge. Kr. Tod

Tabelle 18.

Luminal g/kg	Ephedrin g/kg 0	0,01	0,02	0,03	0,05	0,1
0	0	L. Aufr.	L. Aufr.	L. Aufr. Aufregung	Aufr. Kr.	L. Kr. Ataxie st. Kr.
0,04	Exc. Schl.	Exc. Schl.	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Ataxie Ber. Aufr.	Exc. Ataxie st. Aufr. L. Kr. Schl.	Exc. Ataxie Kr. Slge. Tod
0,06	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Schl.	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Ataxie Aufr. Schl.	Exc. Ataxie Aufr. Schl.	Exc. Ataxie Schl.
0,08	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Ataxie Schl.	Exc. Ataxie Kr. Slge. Schl.	Exc. Ataxie Kr. Slge. Schl.	Exc. Ataxie Kr. Slge. Tod
0,1	Exc. st. Ataxie Schl. Slge.	Exc. st. Ataxie Schl. Slge.	Exc. st. Ataxie Schl. Slge.			

Tabelle 19.

Morphin Ephedrin g/kg	0	0,01	0,02	0,03	0,05
0	0	L. Aufr.	L. Aufr.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	Aufr. Kr.
0,02	Ber.	Ber.	Ber. Aufr.	L. Aufr. Steigerung d. Aufr.	Kr. Slge. st. Kr.
0,04	Ber.	Ber.	Ber. Aufr.	Ber. Ataxie Aufr.	Ber. Kr. st. Kr.
0,06	Ber. Schl.	Ber. Ataxie L. Aufr.	L. Aufr. Ataxie	L. Aufr. Ataxie	Aufr. Ataxie Kr.

Tabelle 20.

Antinarkotische Dosen von Ephedrin.

Ephedrin: 0.01 g/kg — L.Aufr. 0.03 — st. Aufr. 0,1 K.

Chloralhydrat: Wirkung	0,1 Schl.	0,2 k. Slge.	0,3 lg. Slge.	0,4 lg. Slge.	0,5 Tod
Keine Wirkung					
Teilw. Aufhebg. der Narkose		0,01	0,01		
Volle Aufhebg. der Narkose	0,01				
Ueber-erregung	0,05 †	0,1 †	0,03 0,1 †		

Alkohol: Wirkung	1 k. Schl.	2	3 lg. Schl.	4,5 Slge.	6	9
Keine Wirkung						0,01—0,02
Teilw. Aufhebg. der Narkose	0,01	0,01	0,01	0,01	(0,01)	
Volle Aufhebg. der Narkose						
Ueber-erregung	0,03 0,05 †	0,1 †	0,03 0,1 †	0,03 0,1 †	0.05 0,1 †	0,03 0,1

Tabelle 20a.

Antinarkotische Dosen von Ephedrin.

Luminal: Wirkung	0,04 k Schl.	0,06 lg. Schl.	0,08	0,1 Slge.	0,2 Tod	0,3 Tod
Keine Wirkung	0,01 — 0,02			0,01 — ,002		
Teilw. Aufhebung der Narkose	0,03	0,03	(0,03)			
Ueber-rregung	0,1	0,05			0,03	

Morphin: Wirkung	0,02 Langsam	0,04 Ber.	0,06 Schl.
Keine Wirkung			
Teilw. Aufhebung der Narkose			0,01
Volle Aufhebung der Narkose	0,02	0,02	
Uebererregung	0,03	0,03	0,05

Tabelle 21.

Chloralhydrat g/kg	Cocain g/kg					
0	0	0,0125	0,025	0,05	0,1	0,2
0	0	L. Aufr.	L. Aufr.	Aufr.	Aufr. Kr. Slge. Kr.	Aufr. Kr.Slge. Ataxie Tod
0,1	Exc.	Exc.	Exc.	Exc.	Exc. Ataxie	Exc. Ataxie
	k. Schl.	Ber. Schl.	Aufr.	Aufr. Schl.	Kr. Slge. Kr.	Kr.Slge. Tod

Tabelle 22.

Chloralhydrat g/kg	Tropacocain g/kg					
0	0	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4
		Exc.	Exc.	Exc.	Aufr.	Aufr. Ataxie
		Ber.-Aufr.	Ber.-Aufr.	Ber.	Ber.	Kr. Ber.
		Schl.	Schl.	Schl.		Schl.
0,1	Exc.	Exc.	Exc.	Exc.	Aufr.	st. Ataxie Zittern
	k. Schl.	Ber. Schl.	Ber. Schl.	Ber. Schl.	L. Aufr.	Slge. Schl.

Tabelle 23.

Chloralhydrat g/kg	β-Eucain g/kg				
g/kg	0	0,05	0,1	0,2	0,4
0	0	Ber. Schl.	L. Aufr. Ber. Schl.	Kr. Slge. Ataxie Schl.	Kr. Slge. Schl.
0,1	Exc. k. Schl.	Exc. Schl. L. Aufr.	Ber. Schl.	Ber. Schl. Slge. Kr.	Kr. st. Aufr. Slge. Kr.

Tabelle 24.

Chloralhydrat g/kg	Neo-Psicain g/kg				
g/kg	0	0,025	0,05	0,1	0,2
0	0	L. Aufr. Schl.	L. Aufr. Ataxie Schl.	Aufr. Slge. Kr. st. Ataxie	Aufr. Slge. Kr. Tod
0,1	Exc. k. Schl.	Exc. Schl. L. Aufr.	Exc. Schl.	Exc. Ataxie Slge. Kr.	Exc. Ataxie Slge. Kr. Tod

Tabelle 25.

Chloralhydrat g/kg	Atropin g/kg								
g/kg	0	0,0125	0,025	0,05	0,1	0,3	0,4	0,5	0,6
0	0	L. Aufr. Aufr.	Aufr.	Aufr.	Aufr. Ber. Schl.	Ber. L. Kr. Schl.			
0,1	Exc. k. Schl.	Exc. Ber. Schl.	Exc. Ber. Schl.	Exc. Ber. Schl.	Ber. Schl.	Ber. Schl.	st. Aufr. L. Ataxie Schl.	st. Aufr. Schl.	Ataxie Aufr. Schl.

Lebenslauf.

Ich, Karl Friedrich Pfund, bin am 8. März 1914 in Nürnberg geboren. Meine Schulzeit verbrachte ich 3 Jahre an der Realschule und 6 Jahre am Human. Gymnasium zu Nürnberg, wo ich im Februar 1934 die Reifeprüfung ablegte. Nach Ableistung meiner halbjährigen Arbeitsdienstpflicht studierte ich an den Hochschulen Erlangen, Königsberg und Tübingen Medizin. Mein Examen machte ich im Herbst 1939 in Erlangen.